

Reinhold Kerbl, Karl Reiter, Lucas Wessel

Referenz Pädiatrie

Mats Ingmar Fortmann

Hepatitis D

Ingmar Fortmann

Steckbrief

Das Hepatitis-D-Virus (HDV) ist ein RNA-Virus, das für seine Replikation das Hepatitis-B-Virus (HBV) bzw. das HBs-Ag benötigt. Die Virushepatitis D betrifft weltweit ca. 5% der Menschen, die an einer chronischen Infektion mit dem Hepatitis-B-Virus (HBV) erkrankt sind. Zu den Risikogruppen gehören indigene Bevölkerungsgruppen und Personen mit intravenösem Drogenabusus oder Hämodialyse. Weltweit ist die Zahl der HDV-Infektionen seit den 1980er-Jahren zurückgegangen, was hauptsächlich auf ein erfolgreiches globales HBV-Impfprogramm zurückzuführen ist. Die Kombination aus HDV- und HBV-Infektion gilt als die schwerste Form der chronischen Virushepatitis. Als präventive Maßnahme steht v.a. die HBV-Impfung zur Verfügung.

Synonyme

- Hepatitis D
- HDV

Keywords

- Hepatitis D
- HDV
- Virushepatitis
- Leberzirrhose
- Leberfibrose
- hepatozelluläres Karzinom

Definition

Das Hepatitis-D-Virus (HDV) ist ein RNA-Virus, das für seine Replikation das Hepatitis-B-Virus (HBV) bzw. das HBs-Ag benötigt. Die Virushepatitis D betrifft weltweit ca. 5% der Menschen, die an einer chronischen Infektion mit dem Hepatitis-B-Virus (HBV) erkrankt sind.

Epidemiologie

- Reservoir: chronisch (HBs-Ag-positiv) und akut infizierte Menschen [1], [2]

Häufigkeit

- weltweit mehr als 10 Millionen Menschen mit HDV infiziert
- zwei epidemiologische Muster:
  - im mediterranen Raum Übertragung der HDV-Infektion unter HBV-Trägern über engen persönlichen Kontakt

    - Verbreitung in Westeuropa und Nordamerika eher durch vulnerable Gruppen mit Blutexpositionen (z.B. intravenöser Drogenabusus)
- In D sind Neuinfektionen mit HDV sehr selten.

Altersgipfel

- orientiert sich an der Altersverteilung der HBV-Infektionen

Geschlechtsverteilung

- keine Geschlechtswendigkeit

Prädisponierende Faktoren

- Infektion nur in Zusammenhang mit HBV-Infektion möglich

Ätiologie und Pathogenese

- Die Übertragung ist an Hepatitis B gebunden [1], [2], [3], [4]
- Bei chronischen Anti-HBc-positiven HBs-Ag-Trägern führt eine Hepatitis-D-Superinfektion zur chronisch aktiven Hepatitis mit Übergang in eine Leberzirrhose.
- Übertragungswege:
    - v.a. parenteral (Blutprodukte, Nadelstichverletzungen, i.v.-Drogenabusus)
    - sexuell
    - perinatal (sehr selten)
- Meldepflicht

Symptomatik

- HDV-Superinfektion eines HBV-Trägers führt zu einer schwerer verlaufenden Lebererkrankung als eine alleinige HBV-Infektion [1], [2], [3].
- Bei >90% der Infizierten mit HDV-Superinfektion entwickelt sich ein chronischer Verlauf.
- Erhöhung des Risikos für Leberzirrhose und früheres Auftreten eines Leberzellkarzinoms

Simultaninfektion

- schwererer Verlauf der akuten Hepatitis, aber Ausheilung in 90% der Fälle
- Symptome einer Virushepatitis:
    - Prodromi: Übelkeit, Erbrechen, Müdigkeit, Bauchschmerzen, Durchfall, Fieber und Gelenkschmerzen
    - Ikterus: ggf. Juckreiz, dunkler Harn, helle Stühle, druckschmerzhafte Hepatomegalie und Polylymphadenopathie, Splenomegalie

Superinfektion

- beschleunigt das Fortschreiten zu einer schwereren Erkrankung in allen Altersgruppen und bei 70–90% der Personen
- beschleunigt das Fortschreiten zur Leberzirrhose (um fast ein Jahrzehnt im Vergleich zu HBV-Monoinfizierten)
- Patienten mit HDV-induzierter Zirrhose haben ein erhöhtes Risiko für ein hepatozelluläres Karzinom (HCC).
- Der Mechanismus, bei dem HDV eine schwerere Hepatitis und ein schnelleres Fortschreiten der Fibrose verursacht als HBV allein, bleibt unklar.

Diagnostik

Diagnostisches Vorgehen

- Nachweis durch Anti-HDV-IgM/-IgG

Anamnese

- Impfstatus, insbes. HBV
- Risikoprofil: Beruf, (ungeschützte) sexuelle Kontakte, Drogenabusus, Transfusionen, Nadelstichverletzungen, Migrationshintergrund, Reiseanamnese, Möglichkeit einer perinatalen Infektion

Körperliche Untersuchung

- Hepatosplenomegalie mit Druckschmerz im rechten Oberbauch
- Ikterus, ggf. Sklerenikterus
- klinische Zeichen des akuten Leberversagens:
  - Bewusstseinsstörung (hepatische Enzephalopathie)
  - Ikterus
  - Gerinnungsstörung
  - Foetor hepaticus
- klinische Zeichen der Leberzirrhose:
  - Gerinnungsstörungen (z.B. Petechien)
  - Pruritus
  - Bauchumfangsvermehrung (Aszites)
  - Teleangiektasien
  - „Caput medusae“
  - Uhrglasnägel
  - Ödeme
  - höckrig/knotig und vergrößert tastbare Leber (bei fortgeschrittener Erkrankung Verkleinerung der Leber)

Labor

- Anti-HDV-AK im Serum und HDV-RNA-Nachweis per PCR im Blut
- Transaminasen (GOT, GPT), γ-GT, AP, Bilirubin, LDH, GLDH, Albumin, CHE
- Ammoniak (eingeschränkte Entgiftungsfunktion, hepatische Enzephalopathie?)
- Gerinnung inkl. Quick, PTT, Fibrinogen
- Blutbild (Thrombopenie bei Splenomegalie?)
- Kreatinin, Natrium, Kalium (hepatorenales Syndrom)
- CRP
- Globuline erniedrigt (Immunsuppression und Infektanfälligkeit)
- bei V.a. Leberversagen: BGA mit Laktat und Glukose

> **Cave**
>
> Der Quickwert dient als Maß für die Syntheseleistung der Leber.

Mikrobiologie

Serologie

- Anti-HDV-AK im Serum

Molekularbiologie

- HDV-RNA per PCR im Blut

Bildgebende Diagnostik

Sonografie

- Beurteilung des fibrotischen Umbaus, Suche nach Raumforderungen, Cholestase, Gallensteinen
- Duplex-Sonografie der Portalvene zur Beurteilung eines portalen Hypertonus
- Zirrhose: inhomogenes Parenchym, variable Hyperechogenität des Parenchyms mit bindegewebigem Umbau, rarefizierte Venen

Histologie, Zytologie und klinische Pathologie

Pathologie

- akute HBV:
  - Councilman-Körperchen (eosinophile Einzelzellnekrosen)
  - Kupffer-Zell-Proliferationen
  - Brückennekrosen
- chronische HBV:
  - lymphohistiozytäre Infiltrate periportal
  - Mottenfraßnekrosen periportal
  - Milchglashepatozyten
  - fibröser Umbau der Leber

Histologische Leberdiagnostik

- Leberbiopsie:
  - Ziel: Grading, Staging und Klärung der Ätiologie
  - indiziert bei unklaren serologischen Befunden

Cave

Abwägen von Nutzen, Risiko und Konsequenz, da hohes Blutungsrisiko bei Patienten/innen mit Leberzirrhose

Differenzialdiagnosen

- s. Tab. 66.1

Tab. 66.1 Differenzialdiagnosen der Virushepatitis.

Differenzialdiagnose (absteigend sortiert nach klinischer Relevanz)	Häufigkeit der Differenzialdiagnose im Hinblick auf das Krankheitsbild (häufig, gelegentlich, selten)	wesentliche diagnostisch richtungsweisende Anamnese, Untersuchung und/ oder Befunde	Sicherung der Diagnose
Hepatitis A	557 Fälle im Jahr 2020 in D	typische Reisehepatitis, meist folgenlose Ausheilung	Anti-HAV-IgM: akute Infektion; Anti-HAV-IgG: Z.n. Infektion oder Impfung
Hepatitis B	240 Mio. Menschen mit chron. HBV weltweit in Europa 0,4–0,7% HBs-Ag-positiv	⅔ aller Infektionen sexuell übertragen; ⅓ perinatal oder parenteral (z.B. durch Nadelstichverletzungen, i.v.-Drogenabusus oder Blutprodukte)	akute Infektion: HBs-Ag und Anti-HBc-IgM erhöht, Virus-DNA per PCR im Blut
Hepatitis C	185 Mio. Menschen weltweit infiziert in D 0,4% HCV-positiv (in Risikogruppen deutlich mehr)	meist durch i.v.-Drogenabusus übertragen; bis zu 85% chronifizierend	Anti-HCV-AK im Serum HCV-RNA per PCR im Blut
Hepatitis D	5% der chronisch mit HBV infizierten	nur als Koinfektion mit HBV	Anti-HDV-AK im Serum HDV-RNA per PCR im Blut

Differenzialdiagnose (absteigend sortiert nach klinischer Relevanz)	Häufigkeit der Differenzialdiagnose im Hinblick auf das Krankheitsbild (häufig, gelegentlich, selten)	wesentliche diagnostisch richtungsweisende Anamnese, Untersuchung und/ oder Befunde	Sicherung der Diagnose
Hepatitis E	16,8% Durchseuchung in D (Anti-HEV-AK) aber selten symptomatischer Verlauf	unvollständig gegartes Schweine-/Wildfleisch bzw. verunreinigtes Trinkwasser	Anti-HEV-IgM oder RNA per PCR aus Stuhl
EBV	sehr hohe Durchseuchung in der Allgemeinbevölkerung	infektiöse Mononukleose: fieberhafter Angina tonsillaris mit zervikaler LK-Schwellung, HSM, Fatigue	Blutausstrich: Pfeiffer-Zellen; EBV-IgM-AK = frische Infektion
CMV	selten Hepatitis bei hoher Durchseuchung in Allgemeinbevölkerung (>90% asymptomatisch)	bei Neugeborenen oder Menschen mit Immunsuppression; Cave: Pneumonie, Retinitis	Blutausstrich: Eulenaugenzellen; Anti-CMV-AK (IgM und IgG)
HSV	neonatale Infektion in 85% perinatal (5% prä- und 10% postnatal)	neonatale HSV-Infektion oder bei disseminierter Infektion bei Immunsuppression	typische bläschenförmige Effloreszenzen; HSV-PCR aus Blut und Liquor
VZV	als seltene Komplikation einer VZV-Infektion	Hauteffloreszenzen bei Windpocken	klinisch; VZV-PCR aus Blut, Fruchtwasser, Bläscheninhalt, Gewebe etc.

Therapie

Therapeutisches Vorgehen

- Die Therapie entspricht der akuten und chronischen Behandlung der HBV-Infektion.
- Bei fulminanter Hepatitis oder schwerer Leberzirrhose muss die Möglichkeit einer Lebertransplantation erwogen werden.

Allgemeine Maßnahmen

Akute HBV-Infektion

- meistens spontane Ausheilung und keine Notwendigkeit einer antiviralen Therapie
- fulminante Hepatitis: Einsatz von Nukleosid-/Nukleotidanaloga und Überweisung an Zentrum für Lebertransplantation
- symptomatischer milder Verlauf: Monitoring der Serokonversion
  - Die Serokonversion von HBs-Ag zu Anti-HBs markiert die Ausheilung der Infektion.
  - wenn HBs-Ag UND Anti-HBs nach 6 Monaten negativ → Bestimmung der HBV-DNA → bei positivem Befund → okkulte Infektion

Chronische HBV-Infektion

- gründliche Abwägung von Indikation und Kontraindikationen
- Interferon-α2b 5 MU/m^2 KOF 3× wöchentlich für eine Dauer von bis zu 6 Monaten
- Virustatika (Nukleosidanaloga, z.B. Lamivudin, Adefovir)
- evtl. Lebertransplantation in foudroyanten Fällen oder bei Zirrhose

Asymptomatische HBV-Trägerschaft

- regelmäßige Kontrollen der Virämie:
  - inaktiv: HBV-DNA und HBe-Ag negativ
  - niedrigvirämisch: HBe-Ag negativ und HBV-DNA <2000IE/ml
  - hochvirämisch: HBe-Ag positiv und HBV-DNA >2000IE/ml

Konservative Therapie

- Verlaufskontrollen der serologischen Marker in regelmäßigen Zeitabständen, z.B. alle 3 oder 6 Monate

Pharmakotherapie

- behandelt wird Hepatitis-B-Infektion
- Interferon-α2b 5 MU/m^2 KOF 3× wöchentlich für eine Dauer von bis zu 6 Monaten
- Virustatika (Nukleosidanaloga, z.B. Lamivudin, Adefovir)

Nachsorge

- Verlaufskontrollen der serologischen Marker und Hepatitismarker in regelmäßigen Zeitabständen, z.B. alle 3 oder 6 Monate

Verlauf und Prognose

- Die Simultaninfektion mit HBV und HDV verläuft zwar häufiger symptomatisch, heilt aber in 90% der Fälle folgenlos aus.
- Die HDV-Superinfektion eines HBV-Trägers führt zu einer schwerer verlaufenden Lebererkrankung im Vergleich zu einer alleinigen HBV-Infektion.
- Bei >90% der Infizierten mit HDV-Superinfektion entwickelt sich ein chronischer Verlauf.
- Erhöhung des Risikos für Leberzirrhose und früheres Auftreten eines Leberzellkarzinoms bei HDV-Superinfektion

Prävention

- Prävention der HBV-Infektion, insbesondere HBV-Impfung

Literatur

Quellenangaben

- [1] Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie e.V. DGPI Handbuch: Infektionen bei Kindern und Jugendlichen. 7. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2018
- [2] Robert-Koch-Institut. Hepatitis B und D: RKI-Ratgeber (20.05.2016). Im Internet: www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_HepatitisB.html; Stand: 12.06.2023
- [3] Romeo R, Del Ninno E, Rumi M et al. A 28-year study of the course of hepatitis Delta infection: a risk factor for cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Gastroenterol 2009; 136: 1629–1638
- [4] Wedemeyer H, Manns MP. Epidemiology, pathogenesis and management of hepatitis D: update and challenges ahead. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2010; 7: 31–40

Quelle:

Fortmann M. Hepatitis D. In: Kerbl R, Reiter K, Wessel L, Hrsg. Referenz Pädiatrie. Version 1.0. Stuttgart: Thieme; 2024.

Shortlink: https://eref.thieme.de/11GDA5PR